

Atheroembolic Renal Disease

울산대학교 서울중앙병원 내과

양 원 석

거나 악화된다.

서 론

평균 수명의 연장과 혈관조영술과 같은 관혈적인 검사(invasive procedure)가 보편화됨에 따라 콜레스테롤 색전증(cholesterol embolism)에 의한 신부전도 드물지 않게 볼 수 있다. 본 난에서는 콜레스테롤 색전증에 의해 신부전의 위험인자, 유발인자 및 임상상 등을 알아본다.

병 인

콜레스테롤 색전증(cholesterol embolism 또는 atheroembolism)은 다음 2가지 형태, 즉 큰 혈관의 내막으로부터 죽상반(atheromatous plaque)이 떨어져 나가 작은 혈관을 막거나, 표면에 노출된 콜레스테롤 결정(cholesterol crystals)들이 흘러나와 혈류를 따라 가다가 더 작은 혈관을 막아 발생한다¹⁾.

죽상반이 가장 심한 부위는 복부대동맥이며, 특히 신동맥(renal artery) 기시부 상부가 심하다²⁾. 신장의 콜레스테롤 색전증은 신동맥 기시부 상부의 대동맥 죽상반에서 죽상반 또는 콜레스테롤 결정들이 떨어져 나가 생긴다.

떨어져 나간 콜레스테롤 결정들은 신장에서는 직경 150-300 μ m의 궁상동맥(arcuate artery)이나 소엽간동맥(interlobular artery)에 박히고 수일-수주 후 다형 백혈구(polymorphonuclear leukocyte), 호산구(eosinophil), 대식구(macrophage), 다핵거대세포(multinuclear giant cell)들이 침윤되며 이는 결국 내피세포의 증식, 혈관내막 비후, 혈관벽의 동심성 섬유화 등을 초래한다. 이렇게 되어 많은 부위의 혈관들이 막히면 신장의 상당부분에 허혈성 위축이 초래되어 신사구체 여과율이 감소하고 허혈로 인해 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되어 고혈압이 발생하

빈 도

사망 6개월 내 대동맥조영술이나 심도자(cardiac catheterization)를 시행받았던 환자 71예의 부검³⁾에서 콜레스테롤 결정이 25%의 환자에서 관찰되어 대조군의 4.3%에 비해 현저히 많아 관혈적 검사에 따른 콜레스테롤 색전증은 흔히 일어나는 것을 알 수 있다. 대동맥조영술 후에는 콜레스테롤 결정이 신장과 비장에 주로 관찰되었고, 심도자 후에는 심근에서 주로 관찰되었다. 그러나, 신부전 등으로 발현된 신장의 콜레스테롤 색전증은 이보다는 빈도가 훨씬 낮다. Frock 등⁴⁾은 혈관조영술을 시행받은 15,000예를 분석하여 17명만이 콜레스테롤 색전증에 의한 신부전이 발생하여 0.1%의 빈도를 보고하였다. 다른 보고들에서도 심도자 후 콜레스테롤 색전증에 의한 신부전의 빈도는 0.06-2%이다.

위험인자 및 유발인자

1. 위험 인자(risk factor)

콜레스테롤 색전증은 주로 죽상경화증이 심한 사람에서 발생하므로 죽상경화증의 위험인자가 있는 사람에서 발생할 가능성이 높다. 따라서, 남자가 여자에 비해 약 4배 정도 발생빈도가 높고, 60세 이상에서 호발한다. 그러나, 젊은 사람에서도 발생할 수 있으며 그 발생연령은 26-90세에 이른다. 고혈압, 당뇨병, 흡연자, 고지질혈증, 허혈성 심혈관질환, 대동맥류, 심부전, 신부전 등도 위험인자로 알려져 있다. 또, 신동맥 협착이 있는 환자에서 발생율이 높다.

2. 유발 인자(precipitating factor)

동맥조영, 동맥확장술, 혈관수술 등 관혈적 검사나 시술은 콜레스테롤 색전증의 유발인자이다. 콜레스테롤 색전증 환자의 30-40%는 대동맥, 관상동맥, 신동맥 또는 대퇴동맥 혈관조영 시행 후 발생하여 이를 입증한다⁵⁾.

항응고제와 혈전용해제 등 비관혈적 치료제도 유발인자로 알려져 있다. 콜레스테롤 색전증의 13-22%에서는 헤파린(heparin)이나 warfarin을 투여했던 환자에서 발생하였고, 임상적으로는 3-12주 후 나타났다⁶⁾. 또한, streptokinase 사용 후 콜레스테롤 색전증 발생도 보고되어 있다⁷⁾. 그 기전으로는 항응고제나 혈전용해제가 죽상반이 떨어져 나간 부위에 혈전(thrombus)이 덮는 것을 막아 콜레스테롤 결정이 쉽게 떨어져 나가게 되기 때문인 것으로 생각하고 있다.

그러나, 유발인자가 없는 경우에도 콜레스테롤 색전증이 발생할 수 있다. Thadhani 등⁸⁾은 콜레스테롤

색전증의 40-50%에서는 유발인자 없이 발생한 것으로 보고하였고(spontaneous cholesterol embolism), Fine 등⁹⁾은 221명의 환자에서 31명만이 한가지 이상의 알려진 유발인자가 있었다고 보고하였다. 또한 이들의 조사에서는 약 15%의 환자에서 알려진 위험인자가 없이 콜레스테롤 색전증이 발생하여 위험인자가 없는 사람에서도 발생함을 알 수 있다.

임상상

죽상경화증이 심한 환자에서 동맥조영, 심혈관계 수술, 심폐소생술 등 시행 후 수시간-수일 내 여러장기의 경색(infarction)과 함께 심한 췌담성 신부전으로 급격히 발현되기도 하나, 혈관조영 등 시술 수일-수주가 지나면서 서서히 신부전이 진행하거나, 고혈압 환자에서 서서히 신부전이 나타나는 형태로 발현될 수도 있다.

콜레스테롤 색전증에 의한 신부전은 콜레스테롤 결

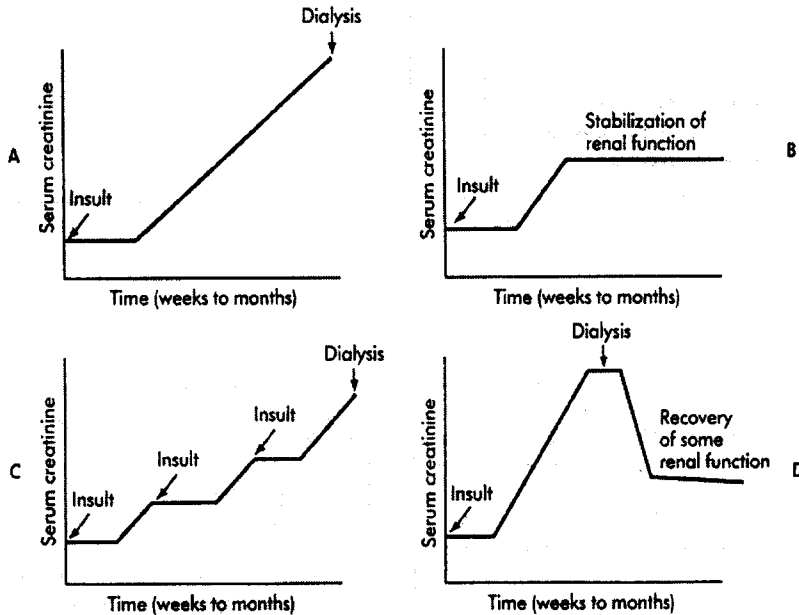


Fig. 1. Several patterns of renal failure in patients with atheroembolic renal disease.

A. Insult leads to end-stage renal disease over weeks to months.

B. Insult leads to chronic stable renal failure.

C. Multiple insults lead to staggering rise in serum creatinine leading to end-stage renal disease.

D. Insult leading to dialysis treatments and the eventual recovery of renal function to some degree.

정이 떨어져 나가 발생하는 전신 질환의 하나이며 주로 복부 대동맥의 죽상반이 떨어져 발생하므로 신장, 내장(visceral organs), 하지가 흔히 침범된다. Fine 등⁵⁾의 보고에 의하면 221예의 콜레스테롤 색전증 중 50%에서 신부전이 발생되었고, 31%에서 피부병변이 관찰되었다.

콜레스테롤 색전증의 증상, 증후는 콜레스테롤 결정이 작은 동맥을 막음으로써 또는 이들 결정에 대한 염증반응에 의해 발생하며 콜레스테롤 색전증 발생 후 1-14일 지나서 또는 더 천천히 나타나게 된다. 각 장기별 임상상은 다음과 같다.

1. 신 장

색전으로 수입소동맥(afferent arteriolar system)이 막혀 그 이하 부위의 허혈에 의해 레닌(renin)계가 활성화되어 고혈압(48%)이 생긴다⁹⁾. 또, 신허혈은 신부전을 초래하는데 서서히 진행되는 형태에서 급성 췌노성 신부전의 다양한 형태로 나타나며(Fig. 1) 일부 환자에서는 신기능이 다소 호전되는 경우도 있다. Lye 등⁶⁾이 콜레스테롤 색전에 의한 신부전 환자 129예를 분석한 바에 따르면 40%(52/129) 환자에서 투석이 필요했고 이들 중 11명(21%)은 신기능이 다소 호전되어 투석을 안 해도 될 정도로 회복되었다.

2. 피부병변

소동맥이 막혀 그물모양의 망상피반(livedo reticularis)이 하지, 발, 엉덩이, 복벽 피부에 나타나 수일간 지속되며 이는 속(skock)에서 나타나는 피부변화와 유사하기도 하나 맥박이 잘 만져진다는 점에서 구분된다. 그의 점상출혈, 피부괴사, 발가락의 괴사 등이 생기나 콜레스테롤 색전증 환자의 35-75%에서만 이러한 피부소견을 보이므로 의심되는 상황에서 피부병변이 관찰되지 않았다고 콜레스테롤 색전증을 배제할 수는 없다.

3. 소화 기계

약 12% 환자에서 복통, 출혈, 장경색, 또는 장천공을 일으킨다.

4. 신경계

약 12% 환자에서 뇌졸중, 의식의 변화 등 신경증상을 나타내며 약 10%의 환자에서는 망막에 콜레스

테롤 색전증이 발생하여 안저검사에서 망막동맥 분지점에 밝은 황색의 플라크(plaque)가 관찰되기도 한다.

5. 기 타

근염(myositis)과 부신(adrenal glands), 전립선, 갑상선의 콜레스테롤 색전증이 보고된 바 있다.

검 사 소 견

신부전이 발생하면 혈청 BUN, Cr이 증가되고, 요 검사에서는 특이 소견이 없다. 1+ 이상의 단백뇨가 53%에서 관찰되나 대부분 양이 많지 않다. 그러나, 신중후군의 양상은 아니지만 신중후군에서와 같은 심한 단백뇨를 보인 예들도 보고된 바 있다¹⁰⁾. 현미경적 혈뇨(31%)나 농뇨(10%)도 관찰되며 백혈구증에는 호산구가 많이 나올 수 있고(eosinophiluria) 나 트롬배설분율(fractional excretion of sodium)은 대부분 1% 이상이다.

20-30% 환자에서는 말초혈액의 백혈구가 증가하며 60-80%에서는 호산구가 말초혈액 백혈구의 6-18%로 증가한다. 50-60%에서는 혈청 보체 중 C3가 낮아진다. 호산구증가증(eosinophilia)과 보체의 감소는 흔히 1주 내에 없어지므로 콜레스테롤 색전이 최근에 발생했다는 징후이며 계속 존재하거나 재발하는 경우는 콜레스테롤 색전증이 계속 일어남을 시사한다¹¹⁾. 80% 이상에서 ESR이 증가하며 신장의 경색은 잘 발생하지 않으므로 이를 나타내는 지표인 LDH, SGOT 등의 상승은 흔하지 않다.

진 단

신생검으로 75% 이상에서 진단이 되나 부분적으로만 침범되기도 하므로 신생검에서 콜레스테롤 결정이 발견되지 않았다고 콜레스테롤 색전증을 완전히 배제할 수는 없다. 침범된 근육이나 피부를 생검하여 진단할 수도 있으며 Falanga 등¹²⁾은 피부병변에서 괴사가 되지는 않은 부위를 생검하여 92%의 진단율을 보고하였다. 병리조직에서 소동맥내에 양쪽이 불룩한 콜레스테롤 결정체를 관찰하여 진단하는데 이는 조직 처리 과정에서 콜레스테롤 결정체가 녹아 빠져나가고 이것이 있던 자리를 나타낸다. 콜레스테롤 결정은 발생 후 9개월이 지나서도 관찰된다¹³⁾.

예방 및 치료

1. 예방

죽상경화증이 흉부대동맥(thoracic aorta)보다는 복부대동맥에 심하므로 대퇴동맥보다는 상완동맥(bra-
chial artery)을 통해 도관을 삽입하는 것이 관상동맥조영술이나 신동맥조영술에 의한 콜레스테롤 색전증의 위험을 낮추게 된다. 가늘고 잘 구부러지는 카테타를 사용하는 것도 대동맥벽에 손상을 덜 주어 콜레스테롤 색전증 위험도를 줄일 수 있을 것으로 추측된다.

2. 치료

복부대동맥의 커다란 죽상반을 제거하는 것이 이론적으로는 도움이 되겠으나 대부분 현실적으로 가능하지 않고 수술에 따른 높은 사망률, 신기능 악화, 색전으로 인한 하지괴사 등의 위험성으로 인해 추천되지 않는다. 몇몇 약제들이 일부 보고에서는 도움이 된 것으로 발표되어 있으나 이미 발생한 콜레스테롤 색전증에서 입증된 효과적인 치료는 없다. Morris-Jones 등¹⁴⁾은 aspirin 및 persantin으로 치료받은 환자 35명 중 19명에서 괴사 직전의 하지 병변이 호전되었다고 하였고, Walden 등¹⁵⁾도 aspirin 및 persantin으로 치료받은 환자 10명에서 괴사직전의 병변이 호전되었다 하였는데 항혈소판제제가 허혈을 호전시켰다기 보다 추가 색전을 방지하여 효과가 있었던 것으로 설명하였다. Woolfson 등¹⁶⁾은 신장의 콜레스테롤 색전증 환자에서 혈청 콜레스테롤은 높지 않았지만 simvastatin 사용 후 악화되던 신부전이 반전되었음을 보고하였다. Radauceanu 등¹⁷⁾은 콜레스테롤 색전증이 발생한 당뇨병 환자에서 prostacyclin 유사체인 iloprost를 투여하여 피부병변이 호전된 예를 보고하였다. 저자들은 iloprost의 항혈소판 응집작용과 혈관 확장 효과에 의한 것으로 추정하였다. Carr 등¹⁸⁾은 pentoxifylline이 콜레스테롤 색전증이 발생한 하지의 동통을 완화시킨다고 보고하였다. Zuccala 등¹⁹⁾은 저용량의 dopamine, pentoxiphyllin 및 ticlodipine 사용을 추천하였다. 그러나, 이들 약제의 효과가 확인된 것은 아니다. 항응고제가 콜레스테롤 색전증의 유발인자로 알려져 있으므로 항응고제를 사용하고 있는 환자에서 발생하였다면 이를 중단하는

것이 추가 색전을 막는데 도움이 되겠으며 calcium-channel blockers 와 ACE inhibitors 등으로 고혈압을 적절히 치료하는 것도 중요하다. 투석이 필요할 경우 헤파린이 콜레스테롤 색전증을 유발할 수도 있다는 점에서 혈액투석보다 복막투석이 추천된다.

예 후

Fine 등⁵⁾은 221예의 콜레스테롤 색전증 환자에서 179명이 사망하여 81%의 사망률을 보고하였고, 그 사인으로는 여러요인의 복합작용, 심장질환, 신부전 등의 순이었다. 기저 신부전이 있는 환자에서 콜레스테롤 색전증 후 투석이 필요할 경우가 많았으며 말기 신부전로 진행되는 환자는 신기능이 회복되는 환자에 비해 사망률이 높았다.

이식신에서의 콜레스테롤 색전증

이식신에 발생한 콜레스테롤 색전증이 5예 보고된 바 있다²⁰⁾. 이 중 2예는 신이식 1주 내에 발현되었고, 공여자가 57세, 64세이고 죽상경화증을 동반하고 있었으며, 수혜자가 젊은 연령이어서 공여자 요인과 관계되어 발생한 것으로 추정되며 신장을 적출할 때나 이식수술 과정에서 공여자의 대동맥이나 신동맥에서 죽상반이 떨어져 나갔을 가능성이 있다.

참고 문헌

- 1) Lie JT : Cholesterol atheromatous embolism. The great masquerader revisited. *Pathol Annu* 27 Pt 2:17-50, 1992
- 2) Stone WJ and Fogo A : Cholesterol embolization, in *Hypertension and Renal Disease in the Elderly*, edited by Martinez-Maldonado M, Blackwell Scientific Publications, 261-271, 1992
- 3) Ramirez G, O'Neill WM Jr, Lambert R, Bloomer HA : Cholesterol embolization : A complication of angiography. *Arch Intern Med* 138:1430-1432, 1978
- 4) Frock J, Bierman M, Hammeke M, Reyes A : Atheroembolic renal disease : experience with 22 patients. *Nebr Med J* 79:317-321, 1994
- 5) Fine MJ, Kapoor W, Falanga V : Cholesterol crystal embolization : A review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 38:769-784, 1987

- 6) Lye WC, Cheah JS, Sinniah R: Renal cholesterol embolic disease. Case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 13:489-93, 1993
- 7) Blankenship JC, Butler M, Garbes A: Prospective assessment of cholesterol embolization in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic vs conservative therapy. *Chest* 107: 662-668, 1995
- 8) Thadhani RI, Camargo CA Jr, Xavier RJ, Fang LS, Bazari H: Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. *Medicine* 74:350-358, 1995
- 9) Simon G, Archer SL: Hypertensive urgency due to cholesterol embolization of kidneys. *Am J Hypertens* 8:954-956, 1995
- 10) Haqqie SS, Urizar RE, Singh J: Nephrotic-range proteinuria in renal atheroembolic disease: Report of four cases. *Am J Kidney Dis* 28:493-501, 1996
- 11) Venkatesan J, Henrich WL: Atheroembolic renal disease, in *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*, edited by Glasscock RJ, 4th ed. McGraw-Hill, 274-279, 1998
- 12) Falanga V, Fine MJ, Kapoor WN: The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization. *Arch Dermatol* 122:1194-1198, 1986
- 13) Gore I: Observation on the fate of cholesterol emboli. *J Atherosclerosis Res* 4:527-535, 1964
- 14) Morris-Jones W, Preston FE, Greaney M, Chatterjee DK: Gangrene of the toes with palpable peripheral pulses. *Ann Surg* 193:462-466, 1981
- 15) Walden R, Adar R, Mozes M: Gangrene of toes with normal peripheral pulses. *Ann Surg* 185: 269-272, 1977
- 16) Woolfson RG, Lachmann H: Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* 351:1331-1332, 1998
- 17) Radauceanu A, Avignon A, Ribstein J, Monnier L: Use of a prostacyclin analogue in cholesterol crystal embolism. *Diabet Med* 15:262-263, 1998
- 18) Carr ME Jr, Sanders K, Todd WM: Pain relief and clinical improvement temporally related to the use of pentoxifylline in a patient with documented cholesterol emboli—a case report. *Angiology* 45:65-69, 1994
- 19) Zuccala A, Zucchelli P: A renal disease frequently found at postmortem, but rarely diagnosed in vivo. *Nephrol Dial Transplant* 12:1762-1767, 1997
- 20) Bolander JE 2d, Carter CB: Cholesterol embolization in renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 7: 18-22, 1996